

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS



11 N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction)

2.133.024

21 N° d'enregistrement national.
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'INPI)

71.12107

15 BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

22 Date de dépôt 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.
Date de la décision de délivrance 30 octobre 1972.
Publication de la délivrance B.O.P.I. - «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

51 Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

71 Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

73 Titulaire : *Idem* 71

74 Mandataire :

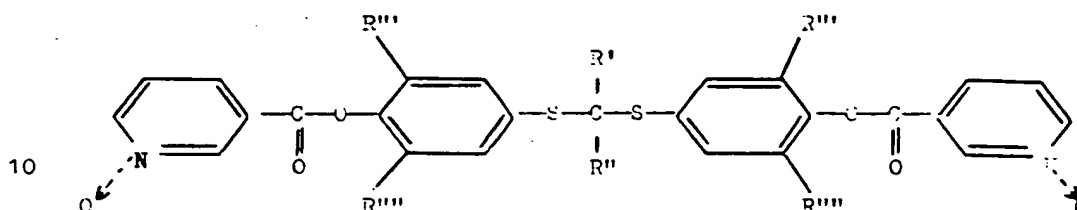
54 Dérivés nicotiniques du probucol.

72 Invention de : Robert Aries.

33 32 31 Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis (hydroxy-4 phénylthio) alcanes.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale ci-après :



Dans cette formule, la fonction R-oxyle est facultative;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

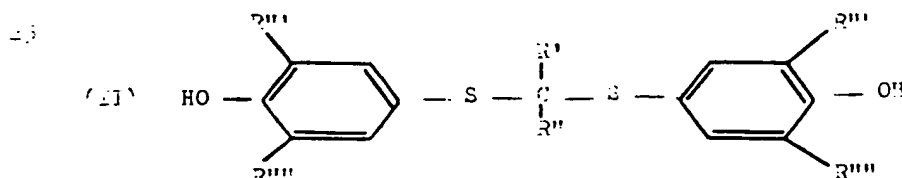
15 R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R'''' représente un reste amyle léger.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypoholéstérolémiantes et hypolipémiantes.

L'invention vise aussi les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide nicotinique ou de son R-oxyle sur un bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule générale II suivante :



25 dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont tels qu'ils ont été définis précédemment:

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou qui sert, comme par exemple, un hydrocarbure, un éther-croûle, un tétrahydrofur oxydant, un N,N'-dialcylamide ou leurs mélanges; on opère, de préférence, à une température supérieure à celle de l'ambiante comme, par exemple, celle de reflux du solvant ou support utilisé.

On opère, de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'acide nicotinique ou de l'acide dans la réaction la dite base pouvant être.

par exemple, un hydrosulfure ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté tertiaire, ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs en excès. On peut aussi utiliser un ou deux O₂-métaux préalablement lavés de bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane.

Exemple 1

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

266 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinoyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule II, dans la réaction de l'exemple I, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

Exemple 3

En remplaçant le chlorure de nicotinoyle par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxycide de nicotinoyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl 3,5 phénylthio)-2,2 hexane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

71 12107

3

2133024

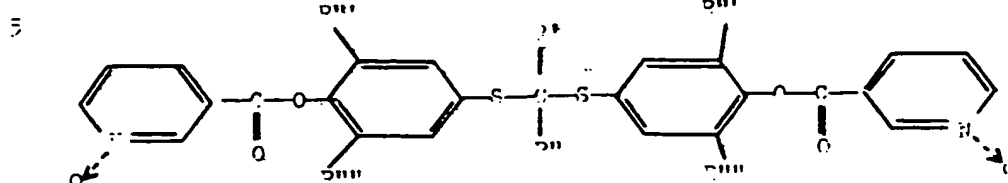
Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2
propane

Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2
pentane

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :



dans laquelle la fonction R-oxyde est facultative;

R' représente un reste alcoyle linéar ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R'''' représente un reste alcoyle linéar;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

25 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

30 Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

35 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2

propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1

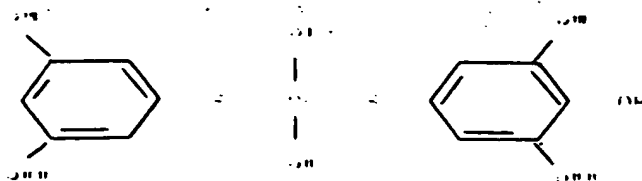
40 éthane

Bis(N-oxynicotinonyl)-4-oxo-2,3-tertobutyl-5-phénylthio)-2,2
pentane

5°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogénure ou
d'un oxyde de silicium sur le bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule II

ou bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane dérivé selon la formule générale II
suivante :

10



dans laquelle R', R'', R''', R'''' sont ceux il est dit dans la première
revendication.

6°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la présence
dans le silico-réactif d'une base minérale ou d'une amine tertiaire
ou d'un solvant organique tertiaire.

7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'emploi d'un
dérivé O-réactif du bis(hydroxy-4-phénylthio) alcane de formule II.

20